

Адлейба Б.Г., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Биомаркеры цереброспинальной жидкости при идиопатической нормотензивной гидроцефалии

Диагностика идиопатической нормотензивной гидроцефалии (иНТГ) вызывает затруднения из-за схожей симптоматики с нейродегенеративными заболеваниями. Не всегда данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и инвазивные методы (тап-тест, наружный люмбальный дренаж, инфузионный тест) позволяют точно установить диагноз иНТГ, тем более когда у пациентов имеется сопутствующая патология. В связи с этим возрастает роль биомаркеров цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в дифференциальной диагностике иНТГ и коморбидных заболеваний на ранних стадиях.

Цель исследования — анализ данных литературы о современных представлениях о биомаркерах в ликворе и их роли в дифференциальной диагностике иНТГ с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

Материал и методы. Поиск данных литературы осуществлен в интернет-ресурсе PubMed по ключевым словам: normal pressure hydrocephalus, CSF biomarkers, neurodegeneration, Alzheimer disease, beta-amyloid, tau-protein. Проведен обзор 53 сообщений, опубликованных с 1965 по 2018 г.

Результаты и обсуждение. Наиболее информативными биомаркерами ЦСЖ для дифференциальной диагностики иНТГ в соответствии с данными литературы являются: бета-амилоид (Аβ) 42, Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, белки t-tau и p-tau.

Изучение биомаркеров ЦСЖ открывает перспективы не только для выявления иНТГ, но и для проведения ее дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с болезнью Альцгеймера. Определение биомаркеров может использоваться в дополнение к МРТ головного мозга и инвазивным методам для повышения точности диагностики, а также для прогнозирования эффективности шунтирующей операции, но при условии их комплексной оценки.

Заключение. Анализ содержания специфических белков в ликворе является перспективным для дифференциальной диагностики иНТГ.

Ключевые слова: нормотензивная гидроцефалия; гидроцефалия нормального давления; болезнь Альцгеймера; нейродегенерация; биомаркеры; бета-амилоид; тау-протеин.

Контакты: Артём Вадимович Станишевский; a-stan@mail.ru

Для ссылки: Адлейба БГ, Гаврилов ГВ, Станишевский АВ и др. Биомаркеры цереброспинальной жидкости при идиопатической нормотензивной гидроцефалии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(1):53–58.

Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus

Adleyba B.G., Gavrilov G.V., Stanishevsky A.V., Gaydar B.V., Svistov D.V., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) presents difficulties because of the same symptomatology in neurodegenerative diseases. The data of brain magnetic resonance imaging (MRI) and invasive techniques (tap test, external lumbar drainage, and infusion test) not always allow an accurate diagnosis of iNPH, especially when patients have comorbidity. This increases the role of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers in the differential diagnosis of iNPH and comorbidities at early stages.

Objective: to analyze the data available in the literature on current ideas about CSF biomarkers and their role in the differential diagnosis of iNPH and neurodegenerative diseases in the brain.

Material and methods. The literature data were sought in the internet resource PubMed by the keywords: normal pressure hydrocephalus, CSF biomarkers, neurodegeneration, Alzheimer's disease (AD), beta-amyloid protein, and tau protein. Fifty-three communications published in 1965 to 2018 were reviewed.

Results and discussion. In accordance with the data available in the literature, the most informative CSF biomarkers for the differential diagnosis of iNPH are beta-amyloid (Aβ) proteins β42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPβ, sAPPα, and t-tau and p-tau.

The study of CSF biomarkers opens up prospects not only for the detection of iNPH, but also for its differential diagnosis with neurodegenerative diseases, primarily with AD. The detection of biomarkers can be used in addition to brain MRI and invasive techniques to improve the accuracy of diagnosis, as well as to predict the efficiency of bypass surgery, but provided that they are comprehensively assessed.

Conclusion. The analysis of the levels of specific CSF proteins holds promise for the differential diagnosis of iNPH.

Keywords: normal pressure hydrocephalus; Alzheimer's disease; neurodegeneration; biomarkers; beta-amyloid protein; tau protein.

Contact: Artem Vadimovich Stanishevsky; a-stan@mail.ru

For reference: Adleyba BG, Gavrilov GV, Stanishevsky AV, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(1):53–58.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-53-58

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ, синдром Хакима–Адамса) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, характеризующееся изменением объема желудочков (ликворосодержащие пространства) и проявляющееся триадой симптомов: изменением походки, развитием деменции и нарушением мочеиспускания [1].

По данным разных исследований, распространенность иНТГ колеблется от 0,3 до 3% у лиц старше 65 лет [2–9] и от 0,4 до 6% у больных с деменцией [10, 11]. У лиц старше 80 лет этот показатель составляет 5,9%. Количество пожилых людей с иНТГ будет возрастать, в том числе из-за улучшения качества диагностики и осведомленности медицинских работников об этом заболевании [12].

При нормотензивной гидроцефалии, как правило, наблюдается положительный ответ на ликворшунтирующую операцию. Так, в ряде исследований отмечено, что шунтирование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в 60–80% случаев улучшает состояние пациентов [13]. Шунтирование является экономически выгодной операцией [14].

Для дифференциальной диагностики иНТГ с другими заболеваниями применяют ряд дополнительных методов, основными из которых являются магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и инвазивные методы диагностики (тап-тест, инфузионный тест, наружный люмбальный дренаж). При этом, несмотря на высокие показатели специфичности, тап-тест имеет определенные недостатки, в первую очередь низкую чувствительность [15]. Инфузионный тест может быть неинформативен, поскольку при иНТГ сопротивление оттоку ликвора не всегда повышено. Наружный люмбальный дренаж характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью, однако отличается существенным риском инфекционных осложнений вследствие длительного нахождения инородного тела в ликворосодержащих полостях.

Исследованиям отдельных биомаркеров ликвора при различных заболеваниях головного мозга посвящена обширная научная литература, однако эта информация не обобщена и нуждается в тщательном анализе.

Цель исследования – анализ данных литературы о современных представлениях о биомаркерах в ликворе и их роли в дифференциальной диагностике иНТГ с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

Материал и методы. Поиск данных литературы осуществлен в интернет-ресурсе PubMed по ключевым словам: normal pressure hydrocephalus, CSF biomarkers, neurodegeneration, Alzheimer disease, beta-amyloid, tau-protein. Дополнительно использовали ссылки из категории References найденных оригинальных источников. Проведен обзор 53 сообщений, опубликованных с 1965 по 2018 г.

Результаты и обсуждение. Биомаркеры иНТГ. Основными биомаркерами в ЦСЖ, демонстрирующими количественные изменения при иНТГ, являются: амилоид β ($A\beta$) и

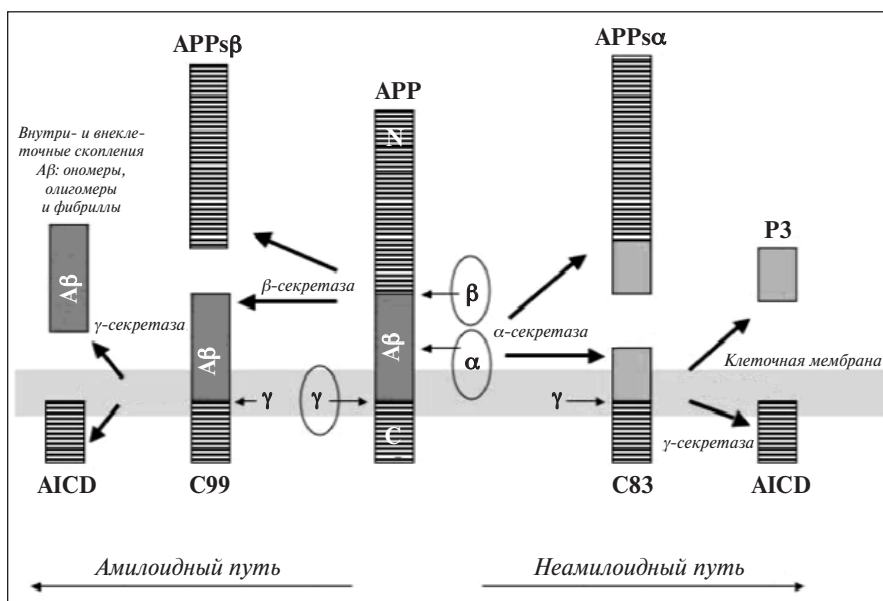


Схема развития амилоидопатии (адаптировано из [28])

белки-предшественники амилоида (amyloid precursor protein, APP) [16–18]; общий tau (total-tau, t-tau) и фосфорилированный tau (phosphorylated-tau, p-tau) белки [16, 19]. Вместе с тем существует мнение, что при иНТГ в ЦСЖ изменяется количество биомаркеров повреждений подкорковых структур. Они не являются специфичными для иНТГ, а отражают общую картину нейродистрофических процессов в ЦНС [20]. Из биомаркеров повреждений подкорковых структур при иНТГ наиболее информативны: легкие цепи нейрофиламентов (neurofilament light chains, NFL) [16, 19–23]; богатый лейцином α_2 -гликопротеин (leucine-rich α_2 -glycoprotein, LRG) [24, 25].

$A\beta$. В 1984 г. G.G. Glenner и C.W. Wong [26] впервые выделили низкомолекулярный компонент сосудистого амилоида – β -амилоидный белок, который предполагалось использовать для диагностики болезни Альцгеймера (БА). Вскоре были выявлены APP и ферменты, воздействующие на него: α -, β - и γ -секретазы.

Первые исследования, направленные на изучение изменений $A\beta$ при иНТГ начались в 2000-х гг. Так, в 2003 г. Н. Lins и соавт. [27] установили закономерность, позволяющую дифференцировать иНТГ от болезни Паркинсона (БП) и сосудистой деменции (СД). По их данным, при синдроме Хакима–Адамса отмечалось уменьшение концентрации $A\beta_{42}$.

Сегодня существует четкое представление о происхождении $A\beta$ и его значении в диагностике болезни Альцгеймера (БА). Результаты последних исследований отражают необходимость определения уровня $A\beta$ при дифференциальной диагностике иНТГ и БА.

$A\beta$ является основным перспективным биомаркером при иНТГ. В различных исследованиях показано, что при иНТГ в ЦСЖ происходит уменьшение количества не только основных фрагментов амилоидных белков ($A\beta_{42}$, $A\beta_{38}$, $A\beta_{40}$), но и APP с растворимыми белками предшественника амилоида (sAPP α , sAPP β), т. е. развивается амилоидопатия [16–18]. Схожесть клинической картины БА и иНТГ позволяет предположить, что патогенез амилоидопатии имеет общие черты при обоих заболеваниях.

В 2007 г. S.L. Cole и R. Vassar [28] представили вероятный механизм развития амилоидопатии (см. рисунок). В этом механизме различают амилоидный путь, приводящий к образованию амилоидных бляшек, и неамилоидный путь — условно безвредный путь клиренса белков-предшественников. При амилоидном пути A β -пептид образуется при воздействии ферментов β - и γ -секретазы на APP в амилоидном пути. При воздействии на APP β -секретазы синтезируется sAPP β . Далее в амилоидном пути с sAPP β взаимодействует γ -секретасаза с образованием A β (A β -42, A β -40, A β -38 и др. в зависимости от числа аминокислотных остатков).

В неамилоидном пути после воздействия на APP α -секретазы образуется sAPP α . Далее при участии γ -секретазы формируются белок P3 и другие аминокислотные остатки, которые беспрепятственно вымываются из головного мозга. В целом неамилоидный путь не приводит к амилоидопатии. Таким образом, амилоидопатию можно исключить при воздействии на APP α -секретазы в неамилоидном пути [29].

При БА происходит формирование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме головного мозга, при этом наблюдается снижение содержания A β -42 в ликворе. Однако у пациентов с БА наблюдается увеличение содержания других амилоидных фрагментов: A β -38, A β -40 и предшественников амилоида (sAPP α , sAPP β) [29].

Как уже было сказано, во многих исследованиях при иНТГ обнаруживали уменьшение количества не только всех фрагментов амилоидных белков (A β -42, A β -38, A β -40), но и APP (sAPP α , sAPP β). Это представляет интерес для дифференциальной диагностики иНТГ и БА.

Тау-белки. Тау-протеин представляет собой белок, связанный с микротрубочками. Он играет важную роль в стабилизации цитоскелета и наиболее часто встречается в нервных клетках. При развитии БА происходит гиперфосфорилирование тау-белка под воздействием ферментов с образованием нейрофибриллярных сплетений. Специфические ферменты: серин/треонин- и тирозин-протеинкиназы, а именно гликоген-синтетаза киназа-3 (GSK-3), циклин-зависимая киназа-5 (CDK-5) и обладающая сродством к микротрубочкам регуляторная киназа (MARK) вызывают его патологическое гиперфосфорилирование с разрушением цитоскелета [30].

При БА в ликворе происходит увеличение содержания и t-tau-, и p-tau-белка. В то время как при иНТГ наблюдается обратная картина: в подавляющем большинстве исследований выявлено уменьшение уровня обоих тау-белков по сравнению с таковым у здоровых (контроль) [31–33]. Помимо того, что этот факт представляет особый интерес для дифференциации иНТГ от БА, возможно, он свидетельствует о различии патоморфологических процессов при иНТГ и БА, отсутствии интенсивной нейродегенерации и образования нейрофибриллярных клубочков при иНТГ [16]. Наличие нейрофибриллярных клубочков при биопсии ткани головного мозга можно объяснить существованием у 22,2–67,6% больных иНТГ также и БА как сопутствующей патологии [34–37].

В 2015 г. T. Schirinzi и соавт. [38] определили пороговые значения t-tau \leq 386 пг/мл и p-tau \leq 46 пг/мл у пациентов с иНТГ, при этом чувствительность и специфичность этого исследования составили 100 и 93,8% соответственно.

Биомаркеры повреждений подкорковых структур. Изменения в циркуляции ликвора при иНТГ приводят к мор-

фологическим изменениям головного мозга. Увеличение желудочков головного мозга в течение длительного времени приводит к кумулятивному повреждению головного мозга, нарастает гипоперфузия в перивентрикулярных областях. Эти процессы способствуют развитию типичной подкорковой нейродегенерации [39]. Перечисленные процессы находят отражение в ЦСЖ в виде повышения клиренса биомаркеров повреждений подкорковых структур. Наиболее информативными из них являются NFL и LRG.

NFL. Нейрофиламенты — основные структурные элементы нервной клетки, их роль заключается в поддержании калибра аксонов, формы и размера нейронов. Таким образом, они являются критическими для морфологической целостности нейронов и проведения нервных импульсов по нервному волокну. Они состоят из трех субъединиц, различных по молекулярной массе: легкие, средние и тяжелые. NFL образуют их основу и могут само собираться. Увеличение уровня NFL в ликворе отражает дегенерацию крупных миелинизированных аксонов [20]. Во многих исследованиях обнаружено повышение уровня NFL у пациентов с иНТГ по сравнению с таковым в контроле [16, 19, 22, 23]. Особый интерес представляет исследование M. Tullberg и соавт. [21], в котором была обнаружена прямая связь выраженности перивентрикулярного отека по данным МРТ с повышением содержания NFL в ликворе. Выявлено, что содержание NFL в ликворе и МР-признаки перивентрикулярного отека после шунтирования когерентно уменьшаются. В 2008 г. эти же авторы установили, что более высокий уровень NFL в ликворе коррелирует с более тяжелым течением заболевания [22]. Также титр NFL в ликворе позволяет прогнозировать ответ на шунтирование.

LRG. Это астроцитарный белок, периваскулярная экспрессия которого в мозг увеличивается с возрастом и по мере накопления неспецифических воспалительных изменений. LRG содержится во всех клетках головного мозга и наиболее активен в глубоких слоях коры [17, 24]. Выявлено, что при иНТГ его содержание увеличивается [17, 24, 25]. LRG не является специфическим биомаркером для иНТГ, однако комбинация положительного тап-теста и повышенного содержания LRG позволяет надежно прогнозировать эффект шунтирования [24].

Наличие биомаркеров повреждений подкорковых структур в чистом виде не подтверждает развития заболевания, но в совокупности с другими биомаркерами может служить для дифференциации иНТГ и нейродегенеративных заболеваний [40].

Другие биомаркеры. Существуют и прочие биомаркеры, которые использовались для диагностики иНТГ: основной белок миелина (myelin basic protein, MBP); трансформирующий ростовой фактор β (transforming growth factor beta, TGF β); интерлейкины 1, 6, 10; фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor alfa, TNF α); трансферрин, однако результаты проведенных исследований являются сомнительными, убедительных доказательств в пользу целесообразности их обязательного использования при диагностике синдрома Хакима–Адамса нет [9, 16, 23, 25, 41, 42].

Наиболее информативные сообщения представлены в табл. 1.

Ввиду схожести клинических проявлений иНТГ и нейродегенеративных заболеваний, в частности БА, на ос-

Таблица 1. Биомаркеры ЦСЖ, применяемые для дифференциальной диагностики иНТГ и дегенеративных заболеваний, по данным разных авторов

Источник	Число пациентов	Био-маркеры	Результаты	Комментарий
A. Jeppsson и соавт., 2013 [16]	48 (26 мужчин и 22 женщины)	Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау, NFL, MBP	Aβ-42 – 221 нг/л (156–325), Aβ-40 – 5,067 нг/л (3,634–6,573), Aβ-38 – 637 нг/л (438–839), sAPPα – 505 нг/мл (338–739), sAPPβ – 176 нг/мл (110–258), t-тау – 39 нг/л (34–50), p-тау – 39 нг/л (33–50), NFL – 1,260 нг/л (840–2,290), MBP – 1,5 нг/л (1,1–1,9)	Уровни Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, а уровень NFL – выше
M. Miyajima и соавт., 2013 [17]	64 (36 мужчин и 28 женщин)	Aβ-42, sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау	Aβ-42 – 314 пг/мл, sAPPα – 152 нг/мл, sAPPβ – 159 нг/мл, t-тау – 152 пг/мл, p-тау – 24,2 пг/мл	Уровни sAPPα, sAPPβ, t-тау, p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, тогда как содержание Aβ-42 – выше; sAPPα выделен как наиболее надежный биомаркер для диагностики иНТГ, при его уровне ≤ 234,5 нг/мл чувствительность – 95,5%, специфичность – 100%
V. Ray и соавт., 2011 [18]	32	Aβ-42, Aβ-40, sAPPα, t-тау, p-тау	Aβ-42 – 190,956 пг/мл, Aβ-40 – 2278,8 пг/мл, sAPPα – 9,605 пг/мл, t-тау – 188,244 пг/мл, p-тау – 26,713 пг/мл	Уровни Aβ-42, Aβ-40, sAPPα, t-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, тогда как содержание p-тау – выше. Ключевыми были признаны изменения уровней Aβ-42 и sAPPα
N. Jingami и соавт., 2015 [32]	93	t-тау, p-тау, LRG	t-тау – 297 (232–440) пг/мл, p-тау – 16,0 (11,3–23,7) пг/мл, LRG – 33,8 (20,2–37,0)	Уровни t-тау и p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля и существенно ниже, чем у пациентов с БА. LRG не был существенно изменен. T-тау и p-тау имеют ключевое значение для дифференциальной диагностики иНТГ и БА
T. Schirinzi и соавт., 2018 [40]	56	Aβ-42, t-тау, p-тау	Aβ-42 – 477,5 пг/мл, t-тау – 183,36 пг/мл, p-тау – 25,36 пг/мл	Уровни t-тау и p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля и существенно ниже, чем у пациентов с БА. Содержание Aβ-42 было существенно ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля и немного ниже, чем у больных БА. Критерий дифференциальной диагностики с БА: при уровне t-тау ≤ 386 пг/мл чувствительность и специфичность равны 100 и 93,8%, при уровне p-тау ≤ 46 пг/мл – также 100 и 93,8% соответственно
A. Agren-Wilsson и соавт., 2007 [19]	111	Aβ-42, t-тау, p-тау, NFL	Aβ-42 – 503 нг/л, t-тау – 171 нг/л, p-тау – 33 нг/л, NFL – 854 нг/л	Уровни Aβ-42, t-тау и p-тау были ниже у пациентов с иНТГ по сравнению с группой контроля, а уровень NFL был повышен. Авторы считают наиболее показательным для диагностики иНТГ комбинированное изменение всех исследуемых биомаркеров
X. Li и соавт., 2006 [25]	27	LRG	LRG – 113,6±6,46 пг/100 мл	Авторы предполагают, что содержание LRG может являться ценным биомаркером иНТГ. В контрольной группе уровень LRG составил 46,3±3,26 пг/100 мл

новании анализа данных литературы можно выделить решающие признаки, которые помогут дифференцировать иНТГ от БА (табл. 2).

Таким образом, как видно из табл. 2, при иНТГ наблюдается снижение уровня Aβ-42, Aβ-40, Aβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-тау и t-тау. При БА происходит снижение концен-

трации Аβ-42 и возрастание – Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-tau и t-tau.

Заключение. Определение содержания биомаркеров в ликворе сегодня выполняется преимущественно в научных целях. Однако результаты многочисленных работ доказывают необходимость проведения таких исследований в рутинной практике. Наибольший интерес представляют: Аβ-амилоид и его предшественники, белки t-tau и p-tau, NFL, LRG. Изучение биомаркеров ЦСЖ открывает перспективы не только для выявления иНТГ, но и для проведения ее дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с БА. Однако следует помнить, что у пациентов с иНТГ существует высокая вероятность наличия коморбидных состояний, в частности БА, которая выявляется в 22,2–67,6% таких случаев [34–37].

Определение биомаркеров может использоваться в дополнение к МРТ головного мозга и инвазивным методам для повышения точности диагностики. Также некоторые биомаркеры и их соотношения могут быть использованы для прогнозирования эффективности шунтирующей опера-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика иНТГ и БА

Биомаркеры	иНТГ	БА
Аβ-42	↓↓	↓
SAPPα, sAPPβ, Аβ-38, Аβ-40	↓	↑
T-tau, p-tau	↓	↑

ции, но при условии их комплексной оценки, так как ни один биомаркер не обладает абсолютной прогностической точностью в отношении ответа на шунтирование [43, 44].

Таким образом, наиболее интересными и перспективными для проведения дальнейших клинических исследований у пациентов с иНТГ являются следующие биомаркеры ЦСЖ: Аβ-42, Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, белки t-tau и p-tau.

ЛИТЕРАТУРА

- Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with «normal» cerebrospinal fluid pressure: a treatable syndrome. *N Engl J Med.* 1965 Jul 15;273:117-26.
- Tisell M, Höglund M, Wikkels C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand.* 2005 Aug;112(2):72-5.
- Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus.* 2007 Apr 15;22(4):E1.
- Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2008 May; 48(5):197-99; discussion 199-200.
- Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand.* 2008 Jul;118(1):48-53. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00982.x. Epub 2008 Jan 16.
- Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, et al. Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaka-Tajiri project. *Neuroepidemiology.* 2009;32(3):171-5. doi: 10.1159/000186501. Epub 2008 Dec 19.
- Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci.* 2009 Feb 15;277(1-2):54-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.10.004. Epub 2008 Nov 5.
- Lemcke J, Stengel D, Stockhammer F, et al. Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany. *Open Neurol J.* 2016 May 26;10:15-24. doi: 10.2174/1874205X01610010015. eCollection 2016.
- Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiol Meas.* 2017 Jul 24;38(8):R143-R182. doi: 10.1088/1361-6579/aa7256.
- Greitz D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. *Neurosurg Rev.* 2004 Oct;27(4):299-300. Epub 2004 Jul 23.
- Kazui H, Kanemoto H, Yoshiyama K, et al. Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2016 Oct 15;369:236-241. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.040. Epub 2016 Aug 19.
- Jaraj D, Rabiee K, Marlow T, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology.* 2014 Apr 22;82(16):1449-54. doi: 10.1212/WNL.0000000000000342. Epub 2014 Mar 28.
- Ghosh S, Lipka C. Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2014 Nov; 29(7):583-9. doi: 10.1177/1533317514523485. Epub 2014 Feb 18.
- Kameda M, Yamada S, Atsuchi M, et al; SINPHONI and SINPHONI-2 Investigators. Cost-effectiveness analysis of shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the SINPHONI and SINPHONI-2 trials. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Jun;159(6):995-1003. doi: 10.1007/s00701-017-3115-2. Epub 2017 Mar 1.
- Mihalj M, Dolic K, Kolic K, Ledenko V. CSF tap test—obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci.* 2016 Mar 15;362:78-84. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.028. Epub 2016 Jan 22.
- Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkels C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology.* 2013 Apr 9;80(15):1385-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fda. Epub 2013 Mar 13.
- Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, et al. Soluble amyloid precursor protein α in the cerebrospinal fluid as a diagnostic and prognostic biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol.* 2013 Feb;20(2):236-42. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03781.x. Epub 2012 Jun 4.
- Ray B, Reyes PF, Lahiri DK. Biochemical studies in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients: change in CSF levels of amyloid precursor protein (APP), amyloid-beta (Aβ) peptide and phospho-tau. *J Psychiatr Res.* 2011 Apr;45(4):539-47. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.07.011. Epub 2010 Sep 9.
- Agren-Wilsson A, Lekman A, Sjöberg W, et al. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2007 Nov;116(5):333-9. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00890.x
- Magdalinou N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Oct;85(10):1065-75. doi: 10.1136/jnnp-2013-307539.
- Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, et al. Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol.* 2007 Mar; 14(3):248-54. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01553.x
- Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, et al. Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008 Apr 25;5:9. doi: 10.1186/1743-8454-5-9.

23. Pyykkö OT, Lumela M, Rummukainen J, et al. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3): e91974. doi: 10.1371/journal.pone.0091974. eCollection 2014.
24. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, et al. Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jun;153(6):1339-46; discussion 1346. doi: 10.1007/s00701-011-0963-z.
25. Li X, Miyajima M, Mineki R, et al. Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Aug; 148(8):859-64. doi: 10.1007/s00701-006-0787-4.
26. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 May 16;120(3):885-90.
27. Lins H, Wichart I, Bancher C, et al. Immunoreactivities of amyloid beta peptide (1-42) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Mar;111(3):273-80. Epub 2003 Dec 3.
28. Cole SL, Vassar R. The Alzheimer's disease β -secretase enzyme, BACE1. *Mol Neurodegener*. 2007 Nov 15;2:22.
29. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar;6(3):131-44. doi: 10.1038/nrneurol.2010.4.
30. Hanger DP, Seereeram A, Noble W. Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2009 Nov;9(11):1647-66. doi: 10.1586/ern.09.104.
31. Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, et al. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct Neurol*. 2015 Oct-Dec;30(4): 217-28.
32. Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(1):109-15. doi: 10.3233/JAD-142622.
33. Schirinzi T, Sancesario GM, Ialongo C, et al. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Front Neurol*. 2015 Apr 23; 6:86. doi: 10.3389/fneur.2015.00086. eCollection 2015.
34. Bech RA, Waldemar G, Gjerris F, et al. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(6):633-9.
35. Cabral D, Beach TG, Vedders L, et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimers Dement*. 2011 Sep; 7(5):509-13. doi: 10.1016/j.jalz.2010.12.008. Epub 2011 Jul 1.
36. Hamilton R, Patel S, Lee EB, et al. Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease pathology. *Ann Neurol*. 2010 Oct;68(4):535-40. doi: 10.1002/ana.22015.
37. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2007 Feb;78(2):157-61. Epub 2006 Sep 29.
38. Schirinzi T, Sancesario GM, Ialongo C, et al. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Front Neurol*. 2015 Apr 23; 6:86. doi: 10.3389/fneur.2015.00086. eCollection 2015.
39. Hamlat A, Sid-Ahmed S, Adn M, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: theoretical concept of a spinal etiology. *Med Hypotheses*. 2006;67(1):110-4. Epub 2006 Mar 7.
40. Schirinzi T, Sancesario GM, Di Lazzaro G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Apr; 125(4): 673-679. doi: 10.1007/s00702-018-1842-z.
41. Sosvorova L, Vcelak J, Mohapl M, et al. Selected pro- and anti-inflammatory cytokines in cerebrospinal fluid in normal pressure hydrocephalus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(7): 586-93.
42. Murakami Y, Matsumoto Y, Hoshi K, et al. Rapid increase of «brain-type» transferrin in cerebrospinal fluid after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prognosis marker for cognitive recovery. *J Biochem*. 2018 Sep 1;164(3):205-213. doi: 10.1093/jb/mvy043.
43. Luikku AJ, Hall A, Nerg O, et al. Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Dec;158(12):2311-2319. Epub 2016 Oct 14.
44. Pfanner T, Henri-Bhargava A, Borchert S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers as Predictors of Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2018 Jan;45(1):3-10. doi: 10.1017/cjn.2017.251. Epub 2017 Nov 10.

Поступила 22.08.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.